日消外会誌　27 (10)：2284～2288，1994年

特集5

リンパ節転移と胃癌治療—予測に基づいた治療への工夫—

東海大学第2外科
生越　喬二　　中村　健司　　宮治　正雄　　岩田　邦裕
近藤　泰理　　田島　知郎　　三富　利夫

術前にHLA抗原を測定した単発胃癌切除例564例を対象として，リンパ節高転移群の抽出を試みた結果，すでに報告しているように，HLA-DR4陽性例ではリンパ節転移が高頻度に認められたが，組織型別に検討すると，低分化腺癌（por）でのみDR4陽性例は，corrected p値で有意にリンパ節転移が高頻度に認められた．そこで，HLA-DR4抗原に注目して，リンパ節転移を予測した外科的治療が将来可能かどうか検討を行った．DR4陽性例，陰性例の5年生存率は，それぞれ，85.4%，94.0%と有意の差が認められた．特に，低分化腺癌(por)例では，59.5%，83.1%と有意の差が認められた．H0P0症例でD1-3以上の郭清を行ったDR4陰性例では，癌の占居部位A，AMおよびC，CMでは#8以上の転移が見られず，D1＋#⑦リンパ節重点郭清の適応症例と考えられた．

Key words：HLA-DR4 antigen，gastric cancer，lymph node metastasis

はじめに

われわれは固形癌，特に消化器癌の外科治療の根幹はリンパ節郭清を伴う臓器切除であると考えている．よって，患者個人個人に最も適した外科的治療を行うには，術前に的確なリンパ節転移の把握が是非とも必要であると考えている．しかし，臨床の場でさまざまなアプローチがなされているが，患者個人個人の病態の1つとしてリンパ節転移をとらえることには限界がある．われわれはHLA抗原を測定し，リンパ節高転移群の抽出を試み，その結果，ある種のHLA抗原が抽出されたが，correct p値（測定抗原数×p値）では有意の差は認められなかった[1]．しかし，組織型別に検討すると，低分化腺癌（por）でリンパ節転移陰性患者では18.5%，陽性患者では47.5%と有意差が認められた（relative risk＝4.0，p＝0.00076，corrected p＝0.0387）．さらに，DR4陽性患者は陰性患者に比べ，リンパ節転移度も有意に高く，HLA-DR4抗原とリンパ節転移との関係が示唆されたことを報告した[2]．

本稿では術前にHLA抗原を測定することで，リンパ節転移を予測しながら外科的治療が可能かどうか，将来の臨床的な意義を検討したので報告する．

＊第43回日消外会総会シンポ1 (1)・再発，浸潤形式からみた消化器癌に対する治療の工夫—消化管
＜1994年7月6日受理＞
別刷請求先：生越　喬二
〒259-11　伊勢原市望星台　東海大学医学部第2外科

対象と方法

対象は術前にHLA抗原を測定した単発胃癌の切除例564例を対象とし，414例（H0P0n0-3で，組織型はtub1, 2, sig, porのみ）では遠隔成績も検討した．HLA抗原の測定はmicrocytotoxicity法を用い，A loci-1, 2, 3, 11, 24, 26, 31, 33；B loci-7, 13, 17, 27, 35, 37, 39, 44, 46, 48, 51, 52, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 67；C loci-w1, w3, w4, w6, w7；DR loci-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 52, 53；DQ loci-1, 2, 3, 4抗原を測定した．統計学的検討はχ^2-検定を用いた．

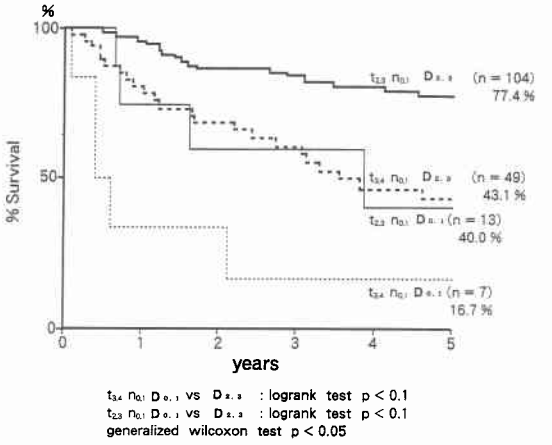
結　果

1．H0P0症例でリンパ節郭清の効果を生存率から検討すると，n0, 1症例ではその効果が認められた．t3, 4, n0, 1でD2, 3郭清症例はt2, 3, n0, 1でD0, 1郭清症例の生存曲線はほぼ同一曲線を示した（**Fig. 1**）．

2．DR4陰性例，陽性例の5年生存率はそれぞれ，94.0%，85.4%で，有意に陰性例が予後良好であった（log rank test $p<0.05$）．特に低分化腺癌（por）例のDR4陰性例は予後良好で，有意の差が見られた（log rank test $p<0.05$）（**Fig. 2**）．

3．D2, 3郭清を行ったDR4陽性例では，高分化型腺癌（tub1，2）でt2例は，他群に比べ有意に予後良好であった（log rank test $p<0.05$，0.01）．しかし，DR4陰性例では各群間に差を認めなかった（**Fig. 3**）．

Fig. 1 Survival curves of patients without hepatic metastasis and peritoneal dissemination. Patients with t2,3 ; n0,1 ; D2,3 (——), those with t2,3 ; n0, 1 ; D0,1 (——), those with t3,4 ; n0,1 ; D2,3 (----) and those with t3,4 ; n0,1 ; D0,1 (·····).



4. DR4陽性例，陰性例のリンパ節転移は TOTAL ではそれぞれ，102/221 (53.8%)，124/343 (36.2%) (pap, 4/6 (66.7%)，11/22 (50.0%)，tub1, 10/54 (18.5%)，9/67 (13.4%)，tub2, 24/48 (50.0%)，29/81(35.8%)，por, 47/57(82.5%)，52/96(54.2%)，sig, 11/49 (22.4%)，19/71 (26.8%)，muc, 6/7 (85.7%)，4/6 (66.7%)) で，特に低分化腺癌では，relative risk＝4.0, p＝0.00076, corrected p＝0.0387 と有意差が認められた．**Table 1** に H0P0症例で，D1-3郭清を行った症例のリンパ節転移率を癌の占居部位ごとに示す．癌の占居部位が A, AM および C, CM 症例で DR4抗原陰性例では，#⑧以上のリンパ節には転移が見られなかった．また，#③では DR4抗原陽性患者ではリンパ節転移が高頻度に認められた．

考　察

胃癌におけるリンパ節郭清の効果は臨床的にははっきりとしたデーターが示されていないが[3)4)]，今回の検討では，一部の症例では根治的にリンパ節郭清を行う有用性が確認された．臨床的には術前に CT 断層写真，超音波検査，MRI[5)]，モノクローナル抗体を利用した lymphoscintigraphy[6)]，術中の病理迅速などでリンパ節転移の同定が行われているが，いまだ満足な結果が

Fig. 2 Survival curves of patients with (——) and without (·····) HLA-DR4 antigen according to histologic types.

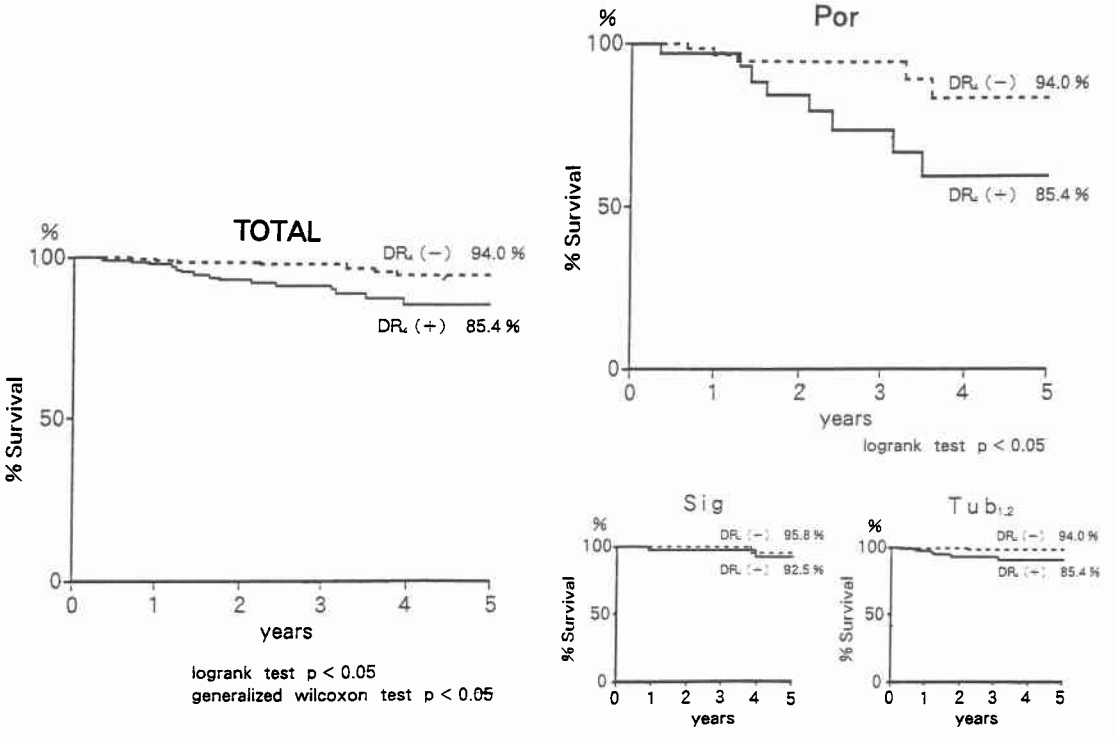
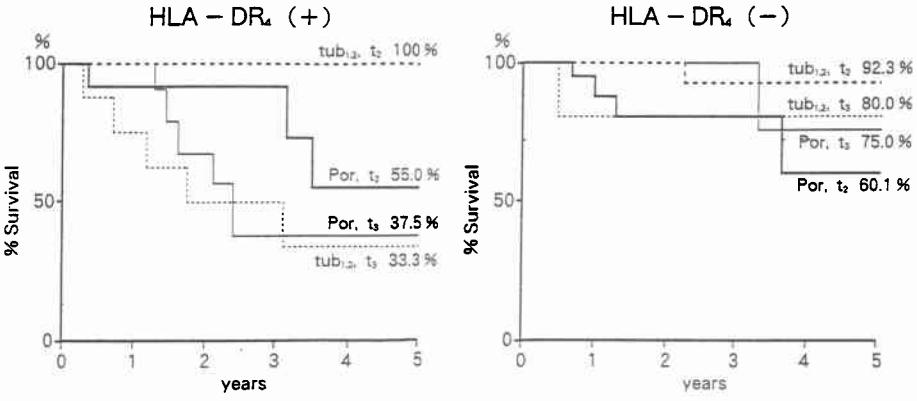


Fig. 3 Survival curves of patients without hepatic metastasis and peritoneal dissemination with D2,3 lymph node dissection.



tub1,2, t2 vs Por, t2 : logrank test p < 0.01
〃 vs Por, t3 : logrank test p < 0.05
〃 vs tub1,2, t3 : logrank test p < 0.01

Table 1 Percent of lymph node metastasis according to the tumor location of stomach in patients with poorly differentiated adenocarcinoma without helpatic metastasis and peritoneal dissemination

	A, AM		MA, M, MC		C, CM	
	DR4(−) (n=17)	DR4(+) (n=15)	DR4(−) (n=37)	DR4(+) (n=19)	DR(−) (n=10)	DR4(+) (n=24)
#①	5.9	13.3	16.1	5.3	10.0	16.7
#②	5.9	0	5.4	0	0	16.7
#③	23.5	60.0[a1]	21.6	52.6[a2]	20.0	33.3
#④	11.8	40.0	18.9	10.5	10.0	16.7
#⑤	11.8	26.7	5.4	10.5	10.0	16.7
#⑥	17.6	46.7[b]	5.4	21.1	0	16.7
#⑦	5.9	33.3	5.4	5.3	10.0	33.3
#⑧	0	20.0	5.4	0	0	0
#⑨	0	0	0	0	0	0
#⑩	0	0	5.4	5.3	0	33.3
#⑪	0	0	0	0	0	33.3
#⑫	0	0	0	0	0	0
#⑬	0	6.7	0	0	0	16.7
#⑭	0	6.7	0	5.3	0	0
#⑮	0	0	0	0	0	16.7
#⑯	0	0	0	0	0	33.3

a1 : $p<0.05$; relative risk=4.9, a2 : $p<0.05$; relative risk=4.0
b : $p<0.1$; relative risk=8.0

得られていない．術前の臨床データーからリンパ節転移の予測を行う努力は丸山らが報告している[7)8)]．Bollschweiler らは，丸山らが開発したコンピュータープログラムを使用して，#⑬〜⑯リンパ節転移の予測は96%，#⑦〜⑫リンパ節は89%，#①〜⑥リンパ節は82%可能であったと報告している[9)]．

胃癌の発生や転移の病態研究は，分子生物学的なアプローチがなされ，近年目をみはるものがある．しかし，期待に反して，ますます，複雑な様相を呈している．

「転移を制するものは癌をも制する」と考えられて，そのメカニズムに関してさまざまな研究がなされてい

る[10]．しかし，検討されている転移のメカニズムは主に肝転移などの血行性転移である．リンパ節転移のメカニズムに関しては，動物実験が難しいことから，その解明に関する文献は皆無である．一方，HLA 抗原は第6染色体の短腕に存在し，HLA-A，B，C ローカスと DR ローカスの間に TNF（tumor necrosis factor）遺伝子の存在や，T 細胞と effector 細胞との拘束性が報告されて以来，癌との関連に興味が持たれ検討がなされてきた．HLA 抗原と転移に関する病理組織学的な検討に関する報告は否定的なものが多い[11][12]．

臨床的には胃癌患者の約半数の患者にリンパ節転移が認められるが，今回の症例でも肝転移は約2％，腹膜転移は約15％に見られるにすぎない．術後には腹膜転移，肝転移が見られるが，人為的な手術操作後の結果であり，その意味においても，一般臨床の治療戦略にはリンパ節転移のメカニズムの解明が是非とも必要である．リンパ節転移のメカニズムは，他の転移形式と同様に，癌細胞の遊離，リンパ管内への進入，リンパ節転移に至る経路が考えられる．今回の，われわれの検討から，この経路に，リンパ球表面抗原としての HLA-DR4が関与している可能性が考えられた．癌細胞の heterogeneity と環境因子としてのリンパ球（tumor infiltrating lymphocyte（TIL）など）を考えると，HLA-DR4抗原は，いわゆる“手引き”因子の有力な候補と考えられた．

低分化腺癌は従来より，予後が悪く，リンパ節転移を起こしやすいといわれてきた．今回の検討から，低分化腺癌におけるリンパ節転移と HLA-DR4抗原との関与が示唆された．われわれの結果は，術前にリンパ節転移が疑われる患者群の抽出や，内視鏡的治療や縮小手術の適応などに臨床的な面では有用であると考えられた．今後は，癌患者個人個人に適した外科的治療を行うように努力すべきである．

文　献

1) Tsuji K, Ogoshi K, Kikutihara Y et al: HLA and TNF studies in preventive oncology. Ann Cancer Res Ther 1：23—33, 1992
2) Ogoshi K, Tajima T, Mitomi T et al: HLA-DR4 antigen and lymph node metastases in poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. Cancer 73：2250—2252, 1994
3) Mine M, Majima S, Harada M et al: End results of gastrectomy for gastric cancer: Effect of extensive lymph node dissection. Surgery 68：753—758, 1970
4) Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K et al: Evaluation of extensive lymph node dissection of carcinoma of the stomach. Wrld J Surg 5：241：241—248, 1981
5) Weinstein JN, Steller MA, Keenan AM et al: Monoclonal antibodies in the lymphatics: selective delivery to lymph nodemetastases of solid tumour. Science 222：423—426, 1983
6) Feinmesser R, Freemen JL, Noyek FF et al: MRI and neck metastases: a clinical, radiological, pathological correlative study. J Otolaryngol 19：136—140, 1990
7) Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K et al: Lymph node metastases of gastric cancer. Ann Surg 21：596—602, 1989
8) Kampshoer GHM, Maruyama K, van der Velde CJH et al: Computer analysi in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. Br J Surg 76：905—908, 1989
9) Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH et al: Preoperative assessment of lymph node metastases in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. Br J Surg 79：156—160, 1992
10) Frost P, Levin B: Clinical implications of metastatic process. Lancet 339：1458, 1992
11) Gutierrez J, Lopez-Nevot MA, Cabrera T et al: Class I and II HLA antigen distribution in normal mucosa, adenoma and colon carcinoma: Relation with malignancy and invasiveness. Expl Clin Immunogenet 4：144—152, 1987
12) Hilton DA, West KP: An evaluation of the prognostic significance of HLA-DR extration in gastric carcinoma. Cancer 66：1154—1157, 1990

Lymph Node Metastasis and Treatment for Gastric Cancer According to Prediction of Metastasis

Kyoji Ogoshi, Kenji Nakamura, Masao Miyaji, Kunihiro Iwata, Yasumasa Kondoh, Tomoo Tajima and Toshio Mitomi
Second Department of Surgery, Tokai University

We examined HLA antigens in 564 patients who underwent resection of gastric cancer, and reported that HLA-DR4 antigen was associated with and increased the risk of lymph node metastasis in patients with poorly differentiated adenocarcinoma, if corrected p values were tested. Therefore, we futher investigated whether HLA-DR4 antigens could act as a predictor of the efficacy of treatment for gastric cancer according to the risk of lymph node metastasis. The 5-year survival rates of gastric cancer patients with and without HLA-DR4 antigen were 85.4% and 94.0%, respectively, and those of patients with poorly differentiated adenocarcinoma with and without this antigen were 59.5% and 83.1%, respectively. The difference between them was significant. Among patients without hepatic metastasis and peritoneal dissemination receiving complete removal of the lymph node, patients with tumor localized in the antrum and cardia showed no distant lymph node metastasis except along the left gastric artery. These patients are indicated for minimum removal of the lymph node (D1 + #7).

Reprint requests: Kyoji Ogoshi Second Department of Surgery, Tokai University
Bohseidai, Isehara, 259-11 JAPAN